Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geh. Rat Professor Dr. M. Borst

Über einen seltenen Fall von Herzmuskelnekrosen bei Diphtherie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Ludwig Klingelhöfer
Städt. Assistenzarzt, München

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geh. Rat Professor Dr. M. Borst

Über einen seltenen Fall von Herzmuskelnekrosen bei Diphtherie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Ludwig Klingelhöfer
Städt. Assistenzarzt, München

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Geh. Rat Prof. *Dr. M. Borst*

Tag der mündlichen Prüfung:
24. Juli 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters

Die Todesursachen bei Diphterie (Di) lassen sich auf örtliche und allgemeine Schädigungen des Organismus durch den *Neißer*'schen Bazillus und sein Gift zurückführen. An Ort und Stelle kommt es zu einer typischen Entzündung mit Nekrose, wobei es durch Schwellung und Membranbildung zur Verlegung der Atemwege und Erstickung kommen kann, ein ziemlich seltenes Ereignis. Im Vordergrund stehen die auf der Giftwirkung des Bazillus beruhenden Schäden des Herzens, als Mittelpunkt des Organismus.

Das zum Tode führende Versagen des Kreislaufs bei nicht spezifisch geschädigtem Herzen im allgemeinen ist bekannt geworden durch klinische Untersuchungen. Wie bei den übrigen Infektionskrankheiten, so spielt der Vasomotorenkollaps auch bei der Di, besonders in den ersten Tagen der Erkrankung eine große Rolle, ist aber bei seinem Ueberstehen in der folgenden Zeit mehr von untergeordneter Bedeutung *(Hamburger)*. Denn bei der Di ist es durch den Angriff des Toxins regelmäßig zu Herzschäden gekommen, die die direkte Todesursache (als Früh- oder Spätherztod) bilden können.

Das Wissen um diese fast regelmäßig bei Di bestehenden Herzschädigungen ist verhältnismäßig jung.

„Noch 1884 schrieb *Monti*, daß in der Mehrzahl der Fälle das Herz keine Anomalie biete." (zit. *Chiari* in Hamburger, Handbuch: Die Diphterie.)

Heute steht fest, daß der pathologische Anatom fast regelmäßig Herzfleischveränderungen bei Di nachweisen kann, deren Uebereinstimmung mit dem klinischen Befund am Herzen aber nicht immer der Fall sein muß.

Diese Veränderungen des Herzfleisches sind makroskopisch und mikroskopisch genau erforscht und beschrieben. *(Berblinger, Bürger, Chiari, Donnerstag, Eppinger, Fahr, Hübschmann, Oheim, Ribbert, Romberg* u. a.).

Danach gilt die Einwirkung des Giftes (Toxins) mehr dem Herzparenchym als dem interstitiellen Bindegewebsgefäßapparat *(Mönckeberg)*. Es kommt primär zur Di-Parenchymalteration, erst später treten Rundzelleninfiltrate und Wucherungserscheinungen im Bindegewebe auf. Nach *Aschoff* werden diese Vorgänge bei Di mit Myocarditis parenchymatosa bezeichnet.

Mönckeberg schlägt vor, den Ausdruck Di-Myocarditis zu vermeiden, da mit dem Ausdruck Myocarditis Formen exsudativer Entzündung gemeint sind.

Aus dem pathologisch-anatomischen Material von Epidemien findet sich am Herzmuskel makroskopisch beschrieben Dilatation, Trübung des Herzfleisches, kleinfleckige Verfettung, außerdem mikroskopisch andere degenerative Veränderungen (Myolyse *Eppinger*) dazu interstitielle Entzündung *(Hübschmann)*.

Zusammenfassend sind diese Veränderungen:

1. die Verfettung,
2. der hyalin-schollige Zerfall (scholliger Zerfall *Kaufmann'* und *Ribberts*) (Myolyse *Eppingers*),
3. Interstitielle Entzündungen.

Diese genannten anatomischen Veränderungen haben sich bei der toxischen Di unter meist schwerstem klinischen Krankheitsbild an Intensität und zeitlicher Aufeinanderfolge wechselnd *(Oheim)* im Herzfleisch gebildet.

Da das klinische Bild aber mit dem anatomischen Geschehen im Herzmuskel nicht regelmäßig einher geht und man oft nur durch das EKG auf den wahren Zustand des Herzens schließen kann (oft aber dann auch keine anatomischen Veränderungen nachweisbar sind) ist man gezwungen, an schwere funktionelle Störungen des Herzmuskels (mit und oft ohne anatomische Veränderungen) zu denken.

Es soll nun der Fall eines Kindes beschrieben werden, das an den Folgen einer Myocarditis bei Di starb. Der im pathologischen Institut der Universität München (Geh. Rat Prof. Dr. *Borst*) erhobene außergewöhnliche anatomische Herzbefund rechtfertigt die Bearbeitung desselben. Es folgt ein Auszug aus der Krankengeschichte der Universitäts-Kinderklinik in München (Geh. Rat Prof. Dr. *Pfaundler*), für deren Einsichtnahme ich zu Dank verpflichtet bin.

$9^3/_4$ jähriges Mädchen, das unter den Erscheinungen schwerster Kreislaufschwäche bei nekrotisierendem Rachenprozeß (Di?) am 9. 11. 38 in die Klinik aufgenommen wurde.

Anamnese: 3. legitimes Kind gut gestellter Eltern, dessen Geburt normal war, das $^1/_2$ Jahr lang Muttermilch erhielt, dessen Entwicklung normal verlief, (außer Schafblattern und Erkrankungen der Atmungsorgane) nie ernstlich erkrankt war und dessen Wohnungs- und Pflegeverhältnisse gut waren. Familienvorgeschichte o. B.

Vorliegende Erkrankung:

Beginn am 28. 10. 38 abends mit Halsweh, Müdigkeit, 38° Fieber.

Verlauf vor der Krankenaufnahme:

29.—31. 10. 38 Weiter Halsweh, angeblich kein Belag auf den Mandeln.

1. 11. 38 Belag im Hals. Ein Heilpraktiker wird zugezogen, spricht von eitriger Mandelentzündung. — Dem Kind laufen Bäche

von Eiter und braunem Sekret aus Nase und Rachen. Keine stärkere Drüsenschwellung. Behandlung mit Wacholdertee und Traubensäften.

Etwa 3. und 4. 11. 38 fällt starker Mundgeruch auf. Der Belag sieht schmutzig aus. Kind sehr apathisch, ißt nicht mehr.

7. und 8. 11. 38. Oefters Erbrechen, schlechtes Aussehen, Puls 52 pro Minute. Wacholdersaft kommt aus der Nase heraus. Eltern bestehen darauf, daß ein Arzt zugezogen wird.

9. 11. 38. Aerztin weist wegen schwerer Kreislaufschwäche ein. Weiß nicht, ob es sich um Di oder sonst einen nekrotisierenden Rachenprozeß handelt.

Befund bei der Aufnahme: 9 Jahre altes Mädchen mit blassem, etwas gedunsenem Aussehen, starrem Blick, halonierten Augen, schwerleidendem Gesichtsausdruck, enormem Mundgeruch. Beidseits schwarz verkrustete Nasen. Benommenheit. Ueber dem ganzen Körper vereinzelte Petechien. Bläuliche Lippen, enorm abgemagert, Haut trocken, bleibt in Falten stehen. Keine Drüsenanschwellungen, keine Drüsenödeme.

Herz: $1^1/_2$ Querfinger nach links von der Mamillarlinie verbreitert. Töne leise. 1. Ton gespalten, P II akzentuiert. Aktion verlangsamt aber regelmäßig, Puls 60 pro Minute. EKG: Linkstyp, Schenkelblock, Inkompletter A. V. Block. Ueberleitung zwischen 20 und 22 wechselnd— Arborisationsblock und Verbreiterung der H.-Schwankung auf 0,09 sec., was allein auch schon durch den Schenkelblock bedingt sein kann.

Lungen: Hinten unten vereinzelt leise RG's, Bläschenatmen, normaler Klopfschall. Leber $1^1/_2$ Querfinger unter dem Rippenbogen.

Reflexe: PSR +; ASR nicht auslösbar; Faz. negativ. Im Urin Erythrocyten ++; Leuko ++; keine Zylinder. Temperatur nicht über 38^0 steigend.

Oertlicher Befund: Tonsillen nicht vergrößert, schmierig-salbig belegt (keine Membranen). Auf der Zunge grobflockiger weißlicher Belag. Hintere Rachenwand ebenfalls schmierig belegt. Im Abstrich Di-verdächtige Stäbchen.

Verlauf: 10. 11. 38. Tonsillen wie zerfressen, mit eitrig-schmierigem Belag. Mundgeruch unbeschreiblich. Tiefliegende, stark halonierte Augen, auffallende Blässe.

Reaktion auf Anruf, hebt sogar auf Bitten den Arm. Zustand erinnert an ein Koma.

Urin läßt sowohl Eiweiß als auch die erwarteten Zylinder vermissen.

11.11.38. Herzaktion eindrucksvoll, arrhythmisch, sehr dünner Puls.

Exsiccation sehr eindrucksvoll. Schwerer toxischer Zustand. $^1/_8$mg Strophantin wird mit 30% Dextrose-Lösung iv. gegeben. (30 ccm).

12. 11. 38. Unverändert komatöser, schwer toxischer Zustand. Rea-

giert noch auf Anruf. Sprache unverständlich. Klägliches Wimmern. Puls kaum mehr fühlbar, Intensitätsunterschiede zwischen re. und li., Blauwerden des rechten Armes und Aussetzen des Pulses re. lassen an Embolie denken. Erscheinung wiederholt sich aber plötzlich. Leberschwellung ist auffallenderweise weiter zurückgegangen. Reicht nur noch einen halben Querfinger unter den Rippenbogen. Blutdruck läßt sich nicht messen.

13. 11. 38. Ueber Nacht Verschlechterung des Zustandes. Morgens erfolgt Exitus.

Epikrise: 9 Tage lang vom Kurpfuscher behandelt, der die Di nicht erkannt hat.

Bei der Aufnahme schwerst toxisch. Auf den zusammengefressenen Tonsillen sind noch Belagreste, die fürchterlich stinken, zu sehen. Bereits Myocarditis mit Dilatation und Leberschwellung. —

Auf 15000 Di — AE iv. und 15000 AE im. scheinbare Besserung, welche nicht erwartet worden war; in den nächsten 2 Tagen dann Exitus in allgemeinem toxischen Schlafzustand. —

Die Leber war unter der Strophantintherapie sichtlich zusammengeschrumpft.

Klinische Diagnose. Di gravissima, Myocarditis.

Bei der Sektion (Sekt. Nr. 1340, 14. 11. 38) des normal entwickelten Kindes in genügendem Ernährungs- und Körperzustand findet sich eine nekrotisierende Tonsillitis. Linsengroßes flaches Ulcus des li. Stimmbandes, sowie zahlreiche z. T. confluierende bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen, besonders re.; vereinzelte im re. L. O. L. und M. L. Eitrige Bronchitis, besonders re. Mäßiges Emphysem beider L. O. L. Trübe Schwellung der Leber. Die übrigen Organe ergeben keine deutlich krankhaften Befunde.

Das Herz ist gehörig groß; liegt in einem glatten Herzbeutel, dessen Flüssigkeit nicht vermehrt ist. Aus den Höhlen des Herzens, die von entsprechender Größe sind, entleert sich Speck und Cruorgerinsel. Der Klappenapparat ist überall zart und schlußfähig. Die Coronararterien, Aorta und Pulmonalis sind ohne sichtbare anatomische Veränderungen.

Schnitte durch die Muskulatur lassen sehr zahlreiche, verschieden große, weißlich speckig aussehende Bezirke erkennen. Die Struktur der Muskulatur ist in diesen Bezirken völlig zerstört. Diese Bezirke finden sich in der Kammermuskulatur, hauptsächlich in der mittleren Muskelschicht. Die Größe dieser meist rundlichen disseminierten Bezirke schwankt zwischen Stecknadelkopfgröße bis zu gut Linsengröße.

Die angefertigten Stufenschnitte, gefärbt nach *van Gieson* und mit Hämatoxylin, sind durchwegs gleichmäßig und zeigen voneinander

keine wesentlichen Abweichungen. Die Muskelfasern sind überall längs getroffen. Es finden sich überall sehr zahlreiche, aus der Umgebung der Muskelfasern durch ihre veränderte Färbbarkeit und Struktur auffallende Bezirke. Die Form dieser Bezirke ist meist länglich, in der Muskelfaserrichtung verlaufend. Während die kleineren Bezirke länglich-oval sind, weisen die größeren einen zackigen Rand auf. Man sieht viele Einbuchtungen, wodurch diese größeren Bezirke eine unregelmäßige Begrenzung erhalten. Manchmal sind lange Zungen zu sehen, die nach Uebergang in gut färbbare Muskelfasern fast in kleinere ovale Bezirke schlechter Färbbarkeit überzugehen scheinen. Unregelmäßig angeordnet sind so größere und kleinere solcher Herde beieinander. Die Randzone dieser größeren Bezirke ist oft auf der einen Seite stark gefärbt, die Färbbarkeit nimmt nach dem Zentrum zu ab, und wenn ein solcher unregelmäßiger Herd in eine längliche Zunge ausläuft, so ist hier die Färbbarkeit nur unwesentlich von der normalen Färbbarkeit des Gewebes abweichend. Bei schwacher Vergrößerung scheint der Uebergang vom normalen Gewebe des Muskels in das sichtlich sehr geschädigte Gewebe der Herde des Muskels ziemlich schroff zu sein.

Bei stärkerer Vergrößerung ist dies aber nicht der Fall: die Gewebsspalten sind vor dem Uebergang erweitert, die Muskelfasern zeigen schlechte Kernfärbbarkeit, haben ein verwaschenes Aussehen. Deutlich sieht man in solchen Muskelfasern den scholligen und körnigen Zerfall.

Die Abgrenzung gegen die benachbarten Muskelfasern ist hier nicht mehr gut möglich. Weiter nach innen zu ist von den Muskelfasern überhaupt nichts mehr zu erkennen oder sie sind nur bruchstückweise erhalten. Sie bilden dann eine strukturlose, fast homogene Masse. In den Außenzonen ist das interstitielle Bindegewebe und die Gefäßwandungen meist erhalten. Ueberall sind, besonders in den Zwischenräumen der untergegangenen Muskelfasern in den Außenzonen Leukozytenanhäufungen zu sehen. Vereinzelt sind diese auch innerhalb der zerstörten Muskelzellen. Weiter nach innen zu treten auch im Bindegewebe viele Leukozyten auf.

In manchen Stellen kann man Muskelfasern sehen, bei denen die Querstreifung fehlt; diese Fasern sind homogen, hyalin, und verbreitert. Sie sind zum Teil zerrissen. Die so entarteten Partien haben eine deutliche Aehnlichkeit mit der sog. *Zenker*'schen wachsartigen Degeneration wie sie bei Typhus an den quergestreiften Muskeln (M. rectus abdom. und Adduktoren) beobachtet wird.

Im ganzen ist das Bild ein Vielseitiges.

Man sieht alle Uebergänge an den Muskelzellen von Verlust der Querstreifung und schlechter Kernfärbbarkeit über körnig-scholligen Zerfall bis zum Zelltod.

In der Umgebung der Bezirke des beschriebenen Zellgewebstodes ist starke leukozytäre Einwanderung und geringe Hyperämie feststellbar. Im Interstitium des übrigen Herzmuskels sind Leukozytenanhäufungen häufig zu sehen. Außerdem finden sich sehr kleine Herde, in denen degenerative Veränderungen an den Muskelfasern sichtbar sind.

Diagnose: Multiple frische anämische Nekrosen in der Herzmuskulatur.

In unserem Falle ist zunächst zu prüfen, ob ein derartiger mikroskopischer Befund in einem Di-Herzen schon beschrieben ist. Bei der Durchsicht der Literatur, die sich aus zahlreichem Material verschiedener Forscher aus Di-Epidemien mit den Herzfleischveränderungen bei Di befaßt, findet sich nirgends eine Schilderung von Infarktbildung. *(Fujinami, Romberg, Fahr, Bürger, Eppinger, Ribbert, Bartelheimer, Hamburger).*

Hübschmann beobachtete in einem einzigen Fall, von 374 untersuchten Herzen, eine circumskripte Nekrose mit Verkalkung der angrenzenden Muskelfasern. *Donnerstag* fand bei 33 untersuchten Di-Herzen nur bei einem Fall mit starker Erweiterung beider Kammern eine Veränderung des Herzmuskels, sichtbar als zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße gelbweiße unregelmäßige Einlagerungen. Außerdem noch an zwei weiteren Stellen makroskopische Veränderungen im Herzmuskel in Form von streifen- oder kleinen herdförmigen gelblichen Zeichnungen auf der Schnittfläche. Diese zwei Fälle wiesen mikroskopisch „Myolyseherde“ in größerer Ausdehnung auf.

Da es sich in vorliegendem Falle um frische multiple anämische Nekrosen handelt, deren Vorkommen bei Di-Herzen noch nicht beschrieben ist, ist es unsere Aufgabe, deren Entstehungsursache zu klären (Pathogenese).

Der Verlauf der den Herzmuskel versorgenden Kranzarterien ist von *W. Spalteholz, Jamin, Merkel* u. a. eingehend untersucht worden, danach sind normalerweise 2 Kranzarterien vorhanden, die art. cor. dext. u. art. cor. sinist. Die beiden Gefäße entspringen aus der Wand der Aortenwurzel in den Sinus Valsalvae der beiden vorderen Taschenklappen. Die Hauptstämme verlaufen alle an der Herzoberfläche, erst die Stämme zweiter und dritter Ordnung gelangen in die Tiefe des Herzmuskels. Ueberall finden sich, außer an den feinsten Verzweigungen, Anastomosenbildungen. Nur die feinsten Verästelungen sind als Endarterien aufzufassen. Kaum 2 menschliche Herzen sind hin-

sichtlich der Gestaltung ihres Gefäßsystems gleich. Die Versorgungsgebiete sind damit nicht gesetzmäßig verteilt, doch ist mit großer Häufigkeit festgestellt worden, daß die rechte Kranzarterie den größten Teil des re. Herzens, die hintere Hälfte des Septums und auch einen Teil der Hinterwand des linken Ventrikels versorgt. Die re. Kranzarterie beteiligt sich ferner an der Versorgung des medialen (hinteren) Papillarmuskels der li. Kammer. Die li. Kranzarterie versorgt den übrigen Teil des li. Ventrikels, die vordere Hälfte des Septums, einen schmalen Streifen längs der Kammerscheidewand an der vorderen Fläche des re. Ventrikels. Der große Papillarmuskel des re. Ventrikel wird zum Teil von der li. Kranzarterie ernährt.

Nach *Mönckeberg* beruhen Störungen der Blutversorgung des Herzens auf äußeren und inneren Ursachen. Eine plötzliche Störung, z. B. akute allgemeine Anämie infolge Verblutung hat allgemeine Blässe der Muskulatur zur Folge. Bei allgemeiner chronischer Anämie kommt es zu langsam entstehenden Schäden des Herzmuskels. Wird die Blutzufuhr nur in Teilen des Herzens herabgesetzt, so kommt es in diesen Bezirken zu den gleichen Veränderungen, wie bei allgemeiner Anämie im ganzen Herzen. Bei völligem Aufhören der Blutzufuhr kommt es, wie überall, so auch im Herzen, zur „direkten Abtötung“ *(Lubarsch)*, „zum rasch einsetzenden Gewebstod“ *(Gierke)*, zur Nekrose. — Diese Nekrose braucht eine gewisse Zeit zu ihrer Ausbildung. Partielle, oft recht ausgedehnte Nekrosen des Herzmuskels sind keine Seltenheiten. Bevorzugte Stellen solcher Nekrosen sind in den Ventrikeln weit mehr als in den Vorhöfen. Besonders das untere Drittel der Vorderwand und das obere Drittel der Hinterwand der li. Kammer sind bevorzugt. Am meisten aber die Papillarmuskeln des li. Herzens, und davon nach *Aschoff* die mittlere Muskelschicht. Amenomija hält die Versorgungsarterien in den „Prädilektionsstellen“ für Endarterien, und diese weisen nur kapilläre, nicht aber präkapilläre Anstomosen auf, daher die mangelhafte Blutversorgung.

Nach *Hirsch* ist das Auftreten von Nekrosen und Schwielen im Herzfleisch nach Verschluß von Kranzarterien abhängig:

1. von der Zahl und Weite der Anastomosen,
2. von der anatomischen bezw. funktionellen (Kontraktionszustand) Beschaffenheit der Gefäße,
3. von der vis a tergo, der Herzkraft.

Von Wichtigkeit, wie *Mönckeberg* angibt, ist auch, wie der Gefäßverschluß zustande kommt, ob plötzlich, (Embolie) ob allmählich (durch Thrombose, Ostiumverschluß bei Mesaortitis thoracica, Atherosklerose).

Durch diese Faktoren lassen sich bei Hinzunahme exogener Ursachen, die die Beschaffenheit der Gefäße und die Herzkraft beein-

flussen können, die verschiedensten Erscheinungen beim Auftreten der Nekrosen klären. Nach *Mönckeberg* kommt es bei langsamer Ostiumobliteration bezüglich des Effektes neben dem Verhalten der Anastomosen hauptsächlich auf die Beschaffenheit der Gefäßwände an, während die vis a tergo hier nicht die Hauptrolle spielt. Nach *Aschoff* sind „fast alle mikroskopisch sichtbaren Schwielen des Herzmuskels Folgen von Gefäßverstopfung thrombotischer oder embolischer Art, oder von fortschreitender Atherosklerose, ohne das Vorkommen von Schwielenbildung anderer Herkunft in Abrede zu stellen."

Bei dem vorliegenden Fall einer Myocarditis bei Di finden sich multiple anämische Infarkte im Herzmuskel, für deren unmittelbares Entstehen das Gefäßsystem des Herzens verantwortlich gemacht werden kann. Es ist daher an bei Di beschriebene Veränderungen der Kranzarterien zu denken.

Bei den Untersuchungen der toxischen Einwirkungen des Di-Bazillus finden sich insbesondere Arbeiten, die eine primäre Erkrankung der Arterien bei Infektionskrankheiten in den Vordergrund stellen. In der deutschen Literatur zeigt *Wiesel* (bestätigt von *Wiesner*) Befunde von Erkrankungen, insbesondere der Coronarien, im Verlauf von Infektionskrankheiten auf. Er findet, beginnend in der Tunica media (muscularis) Veränderungen bis Nekrosen, die auch in die Intima fortschreiten, und dort Eindellungen, die mikroskopisch sichtbar sein können, machen, und am 8. bis 10. Tag der Erkrankung auftreten. Nach *Wiesel* lassen sich bei Infektionskrankheiten 2 Arten von Arterienerkrankungen der Media feststellen:

1. bei Diphtherie, Typhus, (Ty) Pneumonie, Influenza sind vorwiegend die elastischen Elemente der Media befallen (Degeneration);
2. bei Scharlach, sowie septisch-pyämischen Erkrankungen ist vorwiegend die Muskularis befallen.

Wiesel faßt diese Erkrankung als eine primäre Mesarteriitis der Kranzgefäße auf.

Vor *Wiesel* gab es insbesondere in der französischen Literatur schon Schilderungen von bei Infektionskrankheiten auftretenden Befunden an den Arterien, die als selbständiges Krankheitsbild aufgefaßt wurden. So wurden von *Hayem, Martin, Barie* auch die Coronarien mitberücksichtigt und von ihnen bei Ty, Di, Scharlach usw. Veränderungen gefunden, die im wesentlichen als endarteriitische, evtl. mit konsekutiver Obliteration des Lumens der erkrankten Gefäße, gedeutet wurden.

Romberg kann diese Befunde nicht bestätigen und findet nur bei einzelnen Di-Fällen frische Infiltrationen der Adventitia der Coronarien.

Adolf Scharpf, der diese Ergebnisse nachprüft, kommt zu der Auffassung, daß sich infolge der ungenauen Schilderungen der französischen

Autoren der Beweis eines selbständigen Krankheitsbildes (Arteriite pariétale ou oblitérante) *(Hayem)* nicht erbringen läßt.

Alle dort beschriebenen Fälle sind thrombosierten Gefäßen entnommen, sodaß allein schon durch den Reiz des Thrombus die Arteriitis sekundärer Natur wäre, nicht umgekehrt.

Scharpf findet bei Ty an den Kranzgefäßen polsterförmige, meist jedoch das ganze Lumen umgreifende endarteriitische Verdickungen der Intima, mit reichlicher Neubildung von elastischen Fasern. Auch Defekte der Elastica interna mit starrer Verkalkung der Bruchstücke. Nekrotische Herde konnten bei Ty in der Media nicht festgestellt werden. Unter 10 Di-Fällen (im Alter von 1—5 Jahren gestorben, davon 6 vor, 4 nach der 2. Krankheitswoche) fanden sich in den meisten der Coronarien, besonders bei einem einjährigen am 16. Krankheitstag gestorbenen Kind, diffuse endarteriitische Verdickungen der Intima mit Unterbrechung der Elastica interna, evtl. mit gleichzeitiger Verschmälerumg der Media. Weder das intermuskuläre Bindegewebe der Media noch die elastischen Fasern zeigten wesentliche Abweichungen von der Norm.

Scharpf bestätigt damit die Annahme *Wiesels,* daß gerade bei Di die elastischen Teile der Media stark verändert sind, nicht.

Lemke lehnt auf Grund einer Arbeit aus neuerer Zeit (1923) Allgemeinerkrankungen der Arterien (nach *Wiesel*) in ihrer Verallgemeinerung ab. Er kommt zu dem gleichen Resultat wie *Scharpf,* spricht von höchstens „degenerativen Mediaerkrankungen", und weist auf den Vorschlag *Fahrs* hin, diese Veränderungen als „nekrotisierende Arteriitiden" zu bezeichnen.

Zur Feststellung, ob im vorliegenden Herzmuskel eine Gefäßverstopfung embolischer oder thrombotischer Art, evtl. beruhend auf einer eben beschriebenen Arterienerkrankung bei Di vorlag, wurden die Gefäße genau untersucht. Ein embolischer Verschluß oder eine Thrombose konnte aber nirgends fesfgestellt werden. Auch feine degenerative Veränderungen der Arterienwände im Sinne *Wiesels* und *Scharpfs* ließen sich auf keinem der Stufenschnitte nachweisen.

Die Infarktbildung muß also auf anderem Wege zustande gekommen sein.

Nach *Tannenberg* und *Fischer-Wasels* stehen Kliniker auf dem Standpunkt, daß rein funktionelle Verschlüsse der Gefäße zu Infarktbildung Anlaß geben, während die Pathologen dabei auch organische Veränderungen feststellten.

Daß man für das Zustandekommen funktioneller Kranzgefäßverschlüsse den ganzen geschädigten Kreislauf verantwortlich machen muß, zeigt *Helmuth Bohnenkamp,* der vom patholog.-physiologischen

Standpunkt einmal darauf hinweist, daß mangelhafte Versorgung der ernährenden Kranzgefäße und Herabsetzung der Herzmuskelkraft durch Minderung der Nährstoffzufuhr infolge Herabsetzung des Blutdrucks zustande kommen kann, dann, daß bei jeder Erkrankung des Herzens sein Nervensystem mitbetroffen und an der Entwicklung des Zustandsbildes beteiligt sein dürfte (z. B. sogar direkte toxische Einwirkung der Di auf den Sinusknoten sei möglich). Er kommt zu dem Schluß, das Kranzgefäßsystem sei zu Spasmen befähigt und schreibt wörtlich: „Das Vorkommen von Spasmen der Kranzgefäße ist bei der Veränderlichkeit der Gefäßweite unter Nerveneinfluß, bei pharmakologischer Einwirkung, und nach Maßgabe einiger Betrachtungen über schwere ischämische Myocardnekrosen bei Epileptikern oder sonstigen Myocarderkrankungen nahegelegt."

Auch *G. Ganter* kommt zu diesem Ergebnis. Bezüglich der Innervation der Kranzgefäße teilt er als Ergebnis von Versuchen mit, daß elektrische Reizung des Vagus und Sympathikus keine eindeutigen Schlüsse auf das Verhalten der Coronarien ziehen lasse; eindeutiger seien die Versuche mit chemischer Reizung, wonach der Sympathikus dilatorisch, der Vagus tonussteigernd auf sie einwirken soll, wenn er dies auch nicht für bewiesen hält, da nach den Versuchen *Schäfers* keine Vasomotoren an den Coronarien vorhanden seien. Neben der Verlegung der Kranzgefäße durch degenerative, selten entzündliche Veränderungen der Gefäßwand, wodurch es zur Thrombenbildung kommt, hält er in Klinik und Pathologie auch die anatomische und funktionelle Verengerung dieser Gefäße für sehr wichtig. Das Zustandekommen des Krampfes der Kranzgefäße stellt er als auf dem Nervenwege (via Sympathikus oder Vagus) ausgelöst dar. Da der Vagus als Verengerer der Coronarien gelte, müsse der Krampf auf eine Vagusreizung zurückgeführt werden. Da in diesem Falle die glatte Muskulatur gereizt werde, spricht er von „myogenetischer" Natur der Angina-pectoris-Anfälle, also des Spasmus.

Daß diese Anschauungen nicht nur Theorie sind, beweisen die von *Gruber, Lanz, Neubürger* und *Winternitz* beschriebenen Fälle von Epileptikern, die in einem Anfall von Angina pectoris bei Status epilepticus starben und frische anämische Nekrosen im Herzmuskel aufwiesen.

Experimentell hat *Büchner* diese Fragen bearbeitet und wies bei nach Anstrengungs-Angina-pectoris sezierten Kaninchenherzen multiple Nekrosen nach. Die Versuchstiere wurden vorher anämisiert und mußten an Lauftrommeln zwangsweise Arbeit leisten, so daß Ueberbeanspruchung des Herzens eintrat. *Büchner* zeigt, daß, da nach den Versuchen *Reims* jeder Mehrbelastung des Herzens eine Mehrdurch-

blutung der Kranzgefäße folgt, bei primär beeinträchtigter Kranzgefäßdurchblutung und plötzlicher Mehrbelastung des Herzens die Gefahr des Versagens des Coronarkreislaufs und damit Ischämie und partielle Nekrose des Muskels gegeben ist.

Auch *Condorelli* ist der Anschauung, daß außer den Ernährungsstörungen des Herzens durch organische Schädigung der Coronargefäße vielleicht auch noch andere, vorübergehender Natur, die ausschließlich auf angiospastische Perioden zurückzuführen sind, existieren, wenn auch die Existenz der letzteren noch zweifelhaft ist.

Hochrein unterscheidet in seiner umfassenden Monographie (Der Myocardinfarkt), abgesehen von der Coronarembolie, zwei Formen von Myocardinfarkt: Eine überwiegend spastische Form ohne schwere anatomische Veränderungen an den Coronarwänden, und eine sklerotische Form mit den von *Romberg* beschriebenen paradoxen Reflexen. Die Wirkung ist in beiden Fällen letzten Endes die gleiche. Es entsteht ein Myocardinfarkt oder eine Coronarapoplexie.

Er faßt die heute gesicherten Ergebnisse der Pathogenese des Myocardinfarktes zusammen. Danach kann die Anschauung, daß auf dem Boden einer Coronarsklerose eine Thrombose und daraus ein Infarkt entsteht, nicht mehr als allgemein gültig angesehen werden. Die Mitwirkung nervaler Einflüsse ist unbestreitbar. Inwieweit die Myocardnekrose durch Coronarspasmen oder durch eine vasomotorische Coronarinsuffizienz begünstigt wird, ist vorerst ebensowenig geklärt wie die Frage, warum dieser Vorgang sich nur in bestimmten Abschnitten des Coronar-Arteriensystems abspielt.

Diese Anschauungen legen die Annahme nahe, daß auch im vorliegenden Falle die Verengerung der Kranzgefäße auf funktionellem Wege zustande gekommen ist.

Nebenbei sei zum Verständnis dazu noch auf das klinische Geschehen hingewiesen. In diesem Zusammenhang erscheint die Beobachtung *Condorellis* bemerkenswert, der in der Pathologie der Coronararterien

a) die Coronaritis (das kleine Coronarsyndrom),

b) den akuten Coronarverschluß (das große Coronarsyndrom)

beschreibt, daß zum großen Coronarsyndrom u. a. das schnelle Kaltwerden und Cyanotischwerden der Gliedmaßen gehöre.— Man hatte am Krankenbett bei dieser Beobachtung einen Tag vor dem Exitus zunächst an Embolie gedacht.

Von großer Wichtigkeit ist die Erklärung des Zustandekommens der Lokalisation und Form der Nekrosen im vorliegenden Falle.

Bei den Fällen von *Gruber* handelte es sich um eine ausgedehnte Nekrose, wie sie bei Verstopfung eines großen Astes einer Herzarterie gesehen wird. Deswegen glaubte *Gruber*, daß es sich um einen

Spasmus der großen Stämme handle. Dagegen steht die Anschauung von *Jaffé* und *Broß*, die den Anlaß zu Herzmuskelveränderungen in Ernährungsstörungen des terminalen Stromgebietes sehen. Sie glauben, daß bei Nichtvorhandensein eines sklerotischen Coronarastes Spasmen der größeren Aeste die Veranlassung geben, daß auf dem Wege des perivaskulären Nervengeflechtes ein Reiz nach den terminalen Aesten geleitet wird, der hier das Bild der Stase auslöst.

Nach *Vanotti* ist die Durchblutung des Herzens von vegetativ-nervösen Einflüssen abhängig; sie ist aber auch, wie *W. Frey* besonders betont, der chemischen Regulierung unterworfen. Diese Chemoregulation des Myocards geschieht vorwiegend auf dem Wege seiner kleinen und kleinsten Gefäße.

Der Lokalisation und Form der Nekrosen nach wird man im vorliegenden Fall ein funktionelles allmählich stärker werdendes oder vorübergehend oft wiederkehrendes Versagen der kleineren Stämme insgesamt annehmen müssen.

Da die Spasmen eines großen Astes vorwiegend als Folge ausgedehnte Nekrosen nach sich ziehen, ist die Annahme von solchen hier nicht ausreichend.

Eher liegt die Annahme nahe, an eine direkte Einwirkung des Di-Giftes auf die Vasomotoren der Coronarien zu denken, besonders im Hinblick auf die große Anzahl der Nekrosen.

In diesem Sinne ist auch wohl das klinische Auftreten von Petechien zu werten, das *Schick* als signum mali ominis und Zeichen schwerster toxischer Kapillarschädigung auffaßt.

Aber nervale Einflüsse allein scheinen in diesem Falle auch nicht zur Bildung dieser Vielzahl kleiner Nekrosen beigetragen zu haben. In diesem entzündeten Herzfleisch sind die kleinen Nekrosen ihrer Form und Lokalisation nach sicher auch der anatomische Ausdruck einer Erschöpfungsnekrose im Sinne *Büchners (*und *Hochreins)* Es war allmählich zu einem Mißverhältnis von Herzmuskeltätigkeit und Durchblutung gekommen.

So ist die Annahme mangelhafter Blutzufuhr und funktioneller Reizung der Coronarien wohl berechtigt und dürfte die Entstehung dieser Nekrosen klären.

Die Annahme des Hinzukommens exogener Faktoren als Ursache der Nekrosen ist sicher sehr gewagt (Strophantintherapie).

Dieckhoff und *Ernst Schultze* weisen zwar darauf hin, daß mit Digitalis und Strophantin, wie auch klinische Arbeiten zeigen, bei Herzmuskelschädigung im Sinne degenerativer Veränderungen oder einer Myocarditis größte Vorsicht geboten ist. — Daß die Strophan-

tin-Therapie als Ursache für die Infarktbildung mitverantwortlich zu machen ist, halte ich aber für unwahrscheinlich. —

Warum es in diesem Falle zu der beschriebenen Infarktbildung kam, und nicht zu den bekannten Di-Herzmuskelveränderungen, die im allgemeinen zum Tode führen, ist schwer zu sagen.

Sicherlich spielt dabei eine Rolle, daß der Fall praktisch unbehandelt blieb, sodaß es zu diesen schweren toxischen Allgemein- und Herzfunktionsstörungen und ihren Folgen so schnell kommen konnte. Das Auftreten anatomischer Di-Herzmuskelveränderungen blieb wahrscheinlich hinter dem Eintritt funktioneller Insuffizienz zeitlich zurück. So konnte diese wiederum zu den ihr gemäßen beschriebenen Folgen innerhalb des Di-Geschehens im Herzen führen, und dieses gleichsam überdecken.

Zusammenfassung.

Es wurde ein Di-Herz mit multiplen anämischen Nekrosen im Myocard beschrieben und ihr Auftreten gedeutet als Folge toxischer Vasomotorenstörung im Kranzgefäßendgebiet und als Erschöpfungsnekrosen im Sinne *Büchners*.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. *Borst* für die Ueberlassung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ferner danke ich Herrn Dr. *W. Gloggengießer* für seine liebenswürdigen Anregungen, die er mir bei Abfassung dieser Arbeit zuteil werden ließ.

Literatur.

Aßmann H.: Beitrag zur Kenntnis der angioneurotischen exsudativen Diathese. Krankheitsforsch. 4, 280 (1927).

Bartelheimer H.: Bemerkenswerte Beobachtungen während der letzten Di-Epidemie. Dtsch. med. Wochenschr. (1935) Nr. 43, 1716.

Berblinger: Herzveränderungen bei Diphtherie. Münch. med. Wochenschr. (1913) Nr. 1.

Bohnenkamp H.: Der Kreislauf. Aus Becher: Lehrbuch der spez. pathol. Physiologie.

Büchner F.: Das morpholog. Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. Zentralbl. f. Path. Bd. 61, Referat.

— Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. Beitr. path. Anat. 89, 644 (1932).

— Herzmuskelinfarkt und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels in Erkrankungen des Herzmuskels und der Herzklappen. Kurzreferat aus Vorträge Öhnhausen (6. und 7. Mai 1933).

— Herzmuskelnekrosen durch hohe Dosen von Digitalisglykosiden. Arch. exp. Path. 176, Heft 1, 59 (1934).

— Zur Pathologie der Coronardurchblutung. Münch. med. Wochenschr. (1934) 26, 995.

Borst M.: Pathologische Histologie. Dritte Auflage (1938).

Bürger: Herzfleischveränderungen bei Diphtherie. Mitt. aus den Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. 16, S. 1 (1911).

Ceelen: Über den jetzigen Stand der Lehre von den Myocarderkrankungen. Dtsch. med. Wochenschrift S. 569 (1929).

Condorelli L.: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Ergebn. der Kreislaufforsch. Bd. 3 (1932).

Dieckhoff-Ernst Schultze: Die Empfindlichkeit des Di-Toxin-geschädigten Katzenherzens gegen Digitoxin und Strophantin. Referat aus Naunyn-Schmiedebergs Archiv (1936) S. 561.

Dietrich A.: Kranzgefäßsklerose und Herzinfarkt nach Analyse eines Einzelfalles. Frankf. Ztg. f. Path. 48, 456 (1935).

Donnerstag: Herzveränderungen nach Diphtherie. Virchows Arch. Bd. 287, S. 421 (1933).

Eppinger: Die toxische Myolyse bei Diphtherie. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 15 (1903).

Fahr: Beiträge zur Di-Frage. Virchow Arch. Bd. 221, S. 38 (1916).

Fujinami: Über die Beziehungen der Myocarditis zu Erkrankungen der Arterienwandungen. Virchows Arch. 156, 447 (1900).

Ganter G.: Die Kranzarterien, aus Hdb. der normalen und pathol. Physiologie. Bd. VII, 1.

Gruber und *Lanz:* Ischämische Herzmuskelnekrose bei einem Epileptiker und Tod im Anfall. Arch. f. Psychiatrie 98 (1919).

Hamburger: Die Diphtherie. Kurzgefaßtes Hdb. (1937).

Hirsch und *Spalteholz:* Coronararterien und Herzmuskel. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 20, S. 790 (1907).

Hochrein M.: Der Myocardinfarkt. (Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1937.)

Hübschmann: Über Myocarditis und andere path. anatom. Beobachtungen bei Diphtherie. — Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 64, S. 73 (1917).

Jaffé R.: Über plötzliche Todesfälle und ihre Pathogenese. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 54, 2010 (1928).

Kaufmann: Lehrbuch der spez. path. Anat. 1, 1931. (Berlin und Leipzig, 1909).

Lemke: Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten. — Virchows Archiv 243, S. 52 (1923).

Mönckeberg: Das Gefäßsystem und seine Erkrankungen. — Die Erkrankungen des Myocards und des spezif. Muskelsystems. Handb. der spez. Path. 2, 290 (1924).

Nordmann: Der Herzmuskelinfarkt als Folge funktioneller Kreislaufstörung. Zbl. f. inn. Med. Nr. 26, S. 548 (1936).

Oheim L.: Herzmuskelveränderungen bei Diphtherie, ihre zeitliche Aufeinanderfolge und topographische Verteilung. Beitr. z. path. Anat. 100, Heft 2, 195 (1936).

Oberndorfer: Die anatomischen Grundlagen der Angina pectoris. Münchener med. Wochenschr. 72, 1495 (1925).

Parade G. W.: Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 45, S. 337 (1933).

Ribbert: Über Myocarderkrankungen bei Diphtherie. — Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. und Chirurgie Bd. 5 (1900).

Romberg: Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus-abd., Scharlach und Diphtherie. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 48, S. 369 (1891), Bd. 49, S. 413 (1892).

Scharpf A.: Über das Verhalten der Gefäße bei akuten Infektionskrankheiten. — Wiener klin. Wochenschr. Nr. 24 (1906).

Tannenberg und *Fischer-Wasels:* Die Bedeutung funktioneller Gefäßverschlüsse. — Hdb. der normalen und pathol. Physiologie Bd. VII, 2.

Vanotti A.: Die Capillarisierung und die Ernährung des Herzens und der großen Gefäße unter normalen und path. Bedingungen. 1.—3. Mitt. — Ztschr. f. d. ges. experiment. Med. Bd. 99, Heft 2 und 3, S. 158, 371, 387 (1936).

Wiesner: Über die Breslauer Diphtherie-Epidemie 1934/35. — Klin. Wochenschr. Jahrg. 15, Nr. 36, S. 1291 (1936).

Wiesel: Die Erkrankungen arterieller Gefäße im Verlauf akuter Infektionen. 3. Teil. Ztschr. f. Heilk. Abt. f. path. Anat. Bd. 28, S. 69 (1907).

— Erkrankungen der Coronararterien im Verlauf akuter Infektionskrankheiten. — Frankf. Zeitschr. 2 (1909).

Winternitz: Herzmuskelnekrose ohne Coronarerkrankung im Gefolge von Status epilepticus. — Wien. klin. Wochenschr. Nr. 52 (1933).

Lebenslauf

Als erster Sohn des Dipl.-Ing. Ludwig Klingelhöfer und seiner Ehefrau Johanna, geb. Keßler, wurde ich am 6. Oktober 1908 zu Düsseldorf geboren. Ab Ostern 1915 besuchte ich drei Jahre die Vorschule und anschließend das humanistische Rats-Gymnasium zu Hannover, wo ich im März 1928 die Reifeprüfung ablegte. — Bis zum Herbst 1928 arbeitete ich praktisch als Bauhilfsarbeiter. — Im Wintersemester 1928 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München das Studium der Medizin auf, bestand im Sommer 1931 die ärztliche Vorprüfung, und beendete am 2. August 1934 die ärztliche Schlußprüfung. — Am 1. Dezember 1934 trat ich in das praktische Jahr ein, und arbeitete vier Monate am Städtischen Krankenhaus II zu Hannover (Fachkrankenhaus für Haut- und Geschlechtskrankheiten). Danach vier Monate auf der Inneren-, und vier Monate auf der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St. Josefstift zu Hannover-Linden. — Am 1. Dezember 1935 erhielt ich die Approbation als Arzt. — Nach einmonatiger Arbeit als Volontär am Krankenhaus St. Josefstift leistete ich das vorgeschriebene Landvierteljahr ab. Nach achtwöchigem militärischen Lehrgang beim Ersatz-Bataillon 56 zu Braunschweig wurde ich als Gefreiter der Reserve und Offiziers-Anwärter entlassen. Vom 1. August 1936 bis 30. September 1936 als Volontär an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu München tätig, nahm ich in der Folgezeit laufend ärztliche Vertretungen an. Seit 1. Juni 1938 bin ich als vollbeschäftigter Hilfsarzt am Gesundheitsamt der Hauptstadt der Bewegung. Seit 1. April 1938 bin ich Assistenzarzt der Reserve bei den Sanitätsoffizieren der Sanitätsabteilung 7.